SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nortrilen 10 mg filmomhulde tabletten
Nortrilen 25 mg filmomhulde tabletten
Nortrilen 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nortrilen 10 mg: Elk tablet bevat 10 mg nortriptyline, overeenkomend met 11,38 mg nortriptylinehydrochloride.
Nortrilen 25 mg: Elk tablet bevat 25 mg nortriptyline, overeenkomend met 28,45 mg nortriptylinehydrochloride.
Nortrilen 50 mg: Elk tablet bevat 50 mg nortriptyline, overeenkomend met 56,90 mg nortriptylinehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
10 mg: Elke tablet bevat 17,3 mg lactosemonohydraat.
25 mg: Elke tablet bevat 18,1 mg lactosemonohydraat.
50 mg: Elke tablet bevat 17,7 mg lactosemonohydraat.
(Zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Nortrilen 10 mg: tabletten, rond en biconvex van vorm, wit van kleur, met filmcoating, met een platte bovenkant, aan één zijde bedrukt met "NL".
Nortrilen 25 mg: tabletten, rond en biconvex van vorm, wit van kleur, met filmcoating, met een platte bovenkant, aan één zijde bedrukt met "NO".
Nortrilen 50 mg: tabletten, rond en biconvex van vorm, wit van kleur, met filmcoating, met een platte bovenkant, aan één zijde bedrukt met "NS".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nortrilen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van episoden van depressieve stoornis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden gestart op een laag niveau en geleidelijk worden verhoogd, waarbij het klinisch effect en enig teken van onverdraagbaarheid nauwkeurig wordt gevolgd. Doseringen hoger dan 150 mg/dag worden bij voorkeur beperkt tot gehospitaliseerde patiënten (tot 200-250 mg).
De optimale therapeutische plasmaspiegel van nortriptyline is gelegen bij 50 - 150 ng/ml.

Volwassenen
Beginnen met 50 mg éénmaal per dag, toe te dienen in de morgen of 25 mg 2 - 3 maal per dag.

Zonodig geleidelijk de dosis verhogen met 25 mg om de andere dag, tot een dosis van 100-150 mg éénmaal per dag of 50 mg 2-3 maal per dag (zelden 200 mg per dag bij gehospitaliseerde patiënten). De toegevoegde doses dienen voornamelijk in de morgen te worden toegediend.
De onderhoudsdosering is dezelfde als de optimale therapeutische dosering.

Oudere patiënten
Patiënten boven 60 jaar: beginnen met 25 mg éénmaal per dag of 10 mg 2 - 3 maal per dag. Zonodig geleidelijk de dosis verhogen met 10 - 20 mg om de andere dag, tot een dosis van 150 mg per dag. De toegevoegde doses worden voornamelijk in de morgen toegediend.
De onderhoudsdosering is dezelfde als de optimale therapeutische dosering.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Nortrilen bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen wegens het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.
De veiligheid en werkzaamheid van Nortrilen bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een nierstoornis dient voorzichtig te worden getitreerd. In de meeste gevallen kan nortriptyline in de gebruikelijke doses worden gegeven.

Verminderde leverfunctie
Zorgvuldige dosering en zo mogelijk een plasmaspiegelbepaling worden aanbevolen, de optimale spiegels liggen tussen 50-150 ng/ml.

Behandelingsduur
Het antidepressieve effect zet gewoonlijk in na 2 tot 4 weken. Behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet worden voortgezet gedurende een behoorlijke tijdsduur, gewoonlijk tot 6 maanden na herstel om een terugval te voorkomen. Bij patiënten met terugkerende depressie (unipolair) moet de behandeling eventueel gedurende een aantal jaren worden voortgezet om nieuwe episodes te voorkomen.

Stoppen
Als de therapie gestopt wordt moet het middel geleidelijk worden onttrokken gedurende enkele weken.

Wijze van toediening

Verhogingen van de dosering worden bij voorkeur ’s morgens gedaan.
De tabletten worden ingenomen met water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Recent myocardinfarct. Enige vorm van hart blokkade, stoornissen aan hartritme of coronaire insufficiëntie.

Zoals geldt voor andere tricyclische antidepressiva, dient nortriptyline niet te worden voorgeschreven aan patiënten die worden behandeld met monoamine-oxidase remmers (MAOIs), zie rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van nortriptyline en een MAOI kan leiden tot het serotonine syndroom (een combinatie van symptomen, die kunnen omvatten: agitatie, verwarring, tremor, myoclonie en hyperthermie). Nortriptyline therapie kan 14 dagen na het stoppen van een irreversibele niet-selectieve MAOI aanvangen, en minimaal 1 dag na het stoppen met de reversibele MAOI moclobemide. Behandeling met MAOIs kan 14 dagen na het stoppen met nortriptyline aanvangen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In verband met de kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.

Pediatrische patiënten
Tricyclische antidepressiva (TCA’s) moeten niet gebruikt worden bij de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten beneden de leeftijd van 18 jaar. Studies over depressie in deze leeftijdsgroep lieten niet een gunstig effect zien voor de klasse TCA’s. Aan zelfmoord gerelateerde gedragingen (zelfmoordpogingen en gedachten over zelfmoord) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en boosheid) werden vaker gezien bij kinderen en adolescenten die met antidepressiva behandeld werden ten opzichte van die met placebo behandeld werden. TCA’s worden geassocieerd met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen.

Overige bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
Nortriptyline dient niet in combinatie met een MAOIs te worden gebruikt (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Bij behandeling met een hoge dosis kunnen aritmieëen van het hart en ernstige hypotensie voorkomen. Patiënten moeten gevolgd worden op aritmieëen bij behandeling met hoge doses. Aritmieëen en ernstige hypotensie kunnen zich ook bij patiënten met bestaande hartaandoeningen die behandeld worden met een normale dosis voordoen.

Nortriptyline dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met convulsies, mictiestoornissen/urineretentie, prostaathypertrofie, hyperthyroïdie, paranoïde symptomen en een gevorderde lever of cardiovasculaire aandoening. Voorzichtigheid met doseren is eveneens aanbevolen bij patiënten met een lage bloeddruk.

Voorzichtigheid is geboden in verband met het risico op cardiale aritmieëen bij toediening van nortriptyline aan patiënten met hyperthyroïdie of die schildkliermedicatie krijgen toegediend.

Bij patiënten met een zeldzame oogaandoening als een ondiepe voorste kamer of een nauwe kamerhoek, kan een aanval van acuut glaucoom worden veroorzaakt door dilatatie van de pupil. Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij acuut nauwe kamerhoek glaucoom en een verhoogde intra-oculaire druk.

Een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd. Nortriptyline dient te worden gebruikt in combinatie met een antipsychoticum.

Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase. Nortriptyline dient te worden gestopt indien de patiënt een manische fase ingaat.

Indien zich keelpijn, koorts en symptomen van influenza in de eerste tien weken van de behandeling voordoen, verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met een mogelijke agranulocytose.

Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening onttrekkingsverschijnselen veroorzaken zoals misselijkheid, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid en malaise teweegbrengen.

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor. Nortriptyline veroorzaakt echter minder snel orthostatische hypotensie dan andere tricyclische antidepressiva.

Anesthetica kunnen het risico op aritmiëen en hypotensie tijdens een behandeling met tri/tetracylische antidepressiva vergroten. Indien mogelijk moet nortriptyline enkele dagen voor een operatie gestopt worden; als een noodoperatie onvermijdelijk is, moet de anesthesist op de hoogte gebracht worden dat de patiënt hiermee behandeld wordt.

Zoals beschreven voor andere psychotrope middelen, kan nortriptyline de effecten van insuline en glucose veranderen. Dit kan aanpassing van de antidiabetische therapie bij diabetische patiënten noodzakelijk maken. Daarnaast kan ook de depressieve ziekte zelf de glucosebalans van de patiënt beïnvloeden.

Hyperpyrexie is gemeld tijdens behandeling met tricyclische antidepressiva samen met anticholinergica of met neuroleptica, met name bij heet weer.

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gecontraindiceerde combinaties

MAOIs (niet-selectieve en selectieve A (moclobemide) en selectieve B (selegiline)) – in verband met het risico op serotonine syndroom (zie rubriek 4.3).

Afgeraden combinaties

Sympathicomimetica: Nortriptyline kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (zoals bv. in lokale en algemene anesthetica en neusdecongestativa).

Adrenerge neuron blokkers: Tricyclische antidepressiva kunnen de antihypertensieve effecten van guanethidine, betanidine, reserpine, clonidine en methyldopa tegengaan. Het wordt aanbevolen om

alle antihypertensieve therapie te heroverwegen gedurende behandeling met tricyclische antidepressiva.

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten verstreken van deze geneesmiddelen op het oog, het centraal zenuwstelsel, de darmen en de blaas. Gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen moet worden vermeden in verband met een verhoogd risico op paralytische ileus, hyperpyrexie, enz.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, inclusief anti-arrhythmica zoals quinidine, de antihistaminica astemizole en terfenadine, sommige antipsychotica (voornamelijk pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen in combinatie met tricyclische antidepressiva.
De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van deze klasse, beta-receptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciumstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-aritmica en gelijktijdig kaliumuitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden.

Antimycotica zoals fluconazol en terbinafine verhogen de serum concentratie van tricyclische antidepressiva en de bijbehorende toxiciteit. Syncope en torsade de pointes zijn gemeld.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Onderdrukkers van centraal zenuwstelsel: Nortriptyline kan het sederend effect van alcohol, barbituraten en andere onderdrukkers van centraal zenuwstelsel versterken. De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica wordt versterkt. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken.

Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

Bij gelijktijdige toediening van nortriptyline en disulfiram is delirium vermeld.

Gelijktijdige toediening van nortriptyline en elektroshocks kan het gevaar van de behandeling verhogen. Een dergelijke kuur dient beperkt te worden tot patiënten die deze werkelijk nodig hebben.

Tricyclische antidepressiva kunnen de kans op toevallen bij patiënten die tramadol gebruiken verhogen.

Het “serotoninesyndroom" (veranderingen in cognitie, gedrag, functie van het autonoom zenuwstelsel en neuromusculaire activiteit) is met nortriptyline gemeld als dit gelijktijdig met andere serotonineversterkende geneesmiddelen werd toegediend.

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tricyclische antidepressiva

Tricyclische antidepressiva, inclusief nortriptyline, worden gemetaboliseerd door het hepatische cytochroom P450 enzyme CYP2D6. CYP2D6 is polymorf binnen de populatie. Het CYP2D6 isoenzym kan door verschillende psychotrope of andere geneesmiddelen worden geremd, zoals neuroleptica, serotonine heropnameremmers behalve citalopram (wat een zeer zwakke remmer is), betablokkers en nieuwere anti-aritmica. Deze geneesmiddelen kunnen een substantiële afname van het

metabolisme van tricyclische antidepressiva teweegbrengen, wat kan leiden tot een significante toename van het plasmaniveau.

Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva. Hierdoor kunnen de plasmaniveaus verlaagd zijn en de antidepressieve werking verminderd.

Cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers verhogen de plasmaniveaus van tricyclische antidepressiva en mogelijke toxiciteit daarvan.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme; dit kan leiden tot een verlaagde convulsiedrempel en aanvallen. Het kan nodig zijn de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen.

Voor antimycotica zoals fluconazolen en terbinafine is beschreven dat ze de plasmaniveaus van amitriptyline en nortriptyline verhogen.

De plasmaconcentratie van nortriptyline kan toenemen door valproïnezuur. Klinische monitoring wordt derhalve aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Nortriptyline dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel voor de patiënt opweegt tegen het theoretische risico voor de foetus.

Het gebruik van hoge doseringen TCA’s in het derde trimester kan een effect hebben op de pasgeborene, inclusief gedragsstoornissen.

Lethargie is gerapporteerd in neonaten na gebruik van amitriptyline en urineretentie na gebruik van nortriptyline (een metaboliet van amitriptyline) door zwangere vrouwen tot het einde van de zwangerschap.

In dierproeven zijn bij hoge doseringen schadelijke effecten gezien (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Tricyclische antidepressiva gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinddosis is laag en de serumconcentraties bij de zuigeling zijn laag of niet aantoonbaar. De zuigeling krijgt ongeveer 2% van de gewichtsgerelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg) binnen.

Nadelige effecten voor de zuigeling zijn tot nu toe niet gemeld. Borstvoeding kan worden gecontinueerd tijdens nortriptyline therapie indien het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico’s voor het kind. Observatie van het kind wordt geadviseerd, zeker tijdens de eerste 4 weken na de geboorte.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van nortriptyline op de vruchtbaarheid van dier en mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nortriptyline is niet een bijzonder sederend geneesmiddel.
Patiënten die worden behandeld met psychotrope geneesmiddelen kunnen een verslechtering in waakzaamheid en aandacht verwachten en dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Nortriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva. Enkele van de hieronder genoemde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, stoornis van aandacht, droge mond, constipatie en verminderd libido) zouden ook symptomen kunnen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve staat van een patiënt verbetert.

De bijwerkingen van nortriptyline en/of andere tricyclische antidepressiva worden per orgaansysteem en frequentie vermeld. De frequenties worden als volgt weergegeven: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de aanwezige gegevens).

Orgaansysteem	**Frequentie**	**Preferred Term (PT)**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verwarde toestand, verminderd libido
	Soms	Hypomanie, manie, angst, insomnia, nachtmerrie
	Zelden	Delirium (bij oudere patiënten), hallucinatie
	Niet bekend	Zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag[1], agitatie, rusteloosheid, agressieve reactie, wanen, orgasmestoornis bij de vrouw, verhoogd libido, desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Stoornis van aandacht, dysgeusie, paresthesie, ataxie
	Soms	Convulsie
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatieafwijking
	Vaak	Mydriase
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Zelden	Aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, constipatie, misselijkheid/nausea
	Soms	Diarree, braken, tongoedeem
	Zelden	Speekselkliervergroting, ileus paralytisch
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht
	Niet bekend	Cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Rash, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, fotosensitiviteitsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiele disfunctie
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Pyrexie
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verhoogd, elektrocardiogram abnormaal, elektrocardiogram QT verlengd, elektrocardiogram QRS-complex verlengd
	Soms	Intraoculaire druk verhoogd

	Zelden	Gewicht verlaagd, leverfunctietest abnormaal, bloed alkaline fosfatase verhoogd, transaminasen verhoogd

[1]Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met nortriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten
Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn behoorlijke verschillen in de reactie op een overdosis per individu. Kinderen zijn bijzonder gevoelig voor cardiotoxiciteit en toevallen. De arts wordt ten sterkste aangeraden contact op te nemen met een vergiftigingencentrum voor specifieke aanwijzingen voor behandeling van kinderen.
Bij volwassenen heeft een inname van meer dan 500 mg matig tot ernstige intoxicatie veroorzaakt en minder dan 1000 mg is fataal afgelopen. Bij een opzettelijke overdosis met tricyclische antidepressiva komt inname van meerdere stoffen (waaronder alcohol) veel voor. Omdat de behandeling van een overdosis complex en wisselend is wordt aanbevolen dat de arts contact opneemt met het nationaal vergiftigingeninformatiecentrum voor actuele informatie over de behandeling. De tekenen en symptomen van toxiciteit treden na een overdosis van een tricyclisch antidepressivum snel in, daarom moet ziekenhuiszorg zo snel mogelijk worden ingesteld.

Verschijnselen
De verschijnselen kunnen langzaam en sluipend, of abrupt en plotseling opkomen. Tijdens de eerste uren komen slaperigheid of opgewektheid, agitatie en hallucinaties voor. Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, afgenomen darmperistaltiek. Convulsies, koorts, plotse depressie van het centraal zenuwstelsel, verlaagd bewustzijn wat kan vorderen tot coma, respiratoire depressie.
Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachyaritmieën, torsade de pointes, ventriculaire fibrillaties). Een ecg laat vaak een verlengd PR-interval zien, verbreding van het QRS-complex, QT prolongatie, T-golf verlaging of inversie, ST segment depressie, en verschillende vormen van hartblok wat kan leiden tot hartstilstand. Verbreding van het QRS-complex correleert gebruikelijk goed met de ernst van de toxiciteit na een overdosis. Hartfalen, hypotensie, cardiogene shock. Metabole acidose, hypokalemie. Tijdens het waken mogelijk confusie, agitatie, hallucinaties en ataxie.

Behandeling
Patiënten moeten opgenomen worden in het ziekenhuis (intensivecareafdeling) en nauwlettend gevolgd worden zelfs in kennelijk ongecompliceerde situaties. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

LAC (luchtweg, ademhaling en circulatie) moeten geëvalueerd en waar nodig behandeld worden. Doorgankelijkheid van de luchtwegen wordt indien nodig gehandhaafd door intubatie. Behandeling met een ademhalingsapparaat wordt aanbevolen om mogelijke ademstilstand te voorkomen. Doorlopende ecg-bewaking van de hartfunctie gedurende 3-5 dagen wordt aanbevolen. Ureum en elektrolyten moeten gecontroleerd worden, met name voor laag kalium. De urineproductie moet gecontroleerd worden. Arteriële bloedgassen moeten gecontroleerd worden, met name op acidose. Overweeg een maagspoeling alleen als dit binnen één uur na een mogelijke fatale overdosis kan

worden uitgevoerd. Geef 50 g actieve kool als dit binnen één uur na het innemen kan toegediend worden.

Behandeling van de volgende zaken wordt op individuele basis besloten:
- Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën
- Circulatoir falen
- Hypotensie
- Hyperthermie
- Convulsies
- Metabole acidose

Onrust en convulsies kunnen behandeld worden met diazepam.

Psychiatrische follow-up
Omdat overdosering vaak opzettelijk is, kunnen patiënten tijdens de herstelfase suïcide op andere wijze proberen. Verwijzing naar een psychiater kan gewenst zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva – Niet-selectieve monoamine opnameremmer (tricyclisch antidepressivum), ATC-code: N06AA10

Werkingsmechanisme
Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum. Nortriptyline, een secundair amine, is ook de meest actieve metaboliet van amitriptyline. Nortriptyline is een sterkere remmer van de presynaptische noradrenaline heropname dan die van serotonine, terwijl amitriptyline de heropname van noradrenaline en serotonine in gelijke mate remt. Nortriptyline is minder anticholinerg dan amitriptyline maar heeft een vrij sterk antihistaminerg effect en het versterkt de effecten van catecholamines.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Nortriptyline verhoogt het pathologisch verlaagde stemmingsniveau. Wegens zijn centraal stimulerende eigenschappen is nortriptyline van speciale waarde bij depressies waar remming, apathie en gebrek aan initiatief kenmerken van de ziekte zijn. Het antidepressieve effect zet gebruikelijk na 2-4 weken in, terwijl het loskomen van de remming behoorlijk eerder kan inzetten.
Onder de tricyclische antidepressiva kan nortriptyline een bijzonder laag risico hebben om orthostatische hypertensie te induceren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Orale toediening resulteert in maximum plasmaniveaus na ongeveer 5 uur (T_{max} = 5,5 ±1,9 uur; range 4,0-8,8 uur). De gemiddelde orale biobeschikbaarheid is 51% (F_{abs} = 0,51±0,05; range 0,46-0,59).

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume $(V_d)_ß$, geschat na intraveneuze toediening is 1633±268 l; range 1460-2030 (21±4 l/kg). De plasma eiwitbinding is ongeveer 93%. Nortriptyline passeert de placentabarriere.

Biotransformatie
Het metabolisme van nortriptyline gebeurt door demethylering en hydroxylering gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme (CYP2D6).
De voornaamste actieve metaboliet is 10-hydroxynortriptyline, dat in een cis- en een transvorm bestaat waarbij de transvorm domineert in het organisme. N-demethylnortriptyline wordt ook in zekere mate gevormd. De metabolieten hebben hetzelfde profiel als nortriptyline maar zijn wat zwakker. Trans 10-hydroxynortriptyline is meer potent dan de cisvorm. In het plasma domineert de hoeveelheid totaal 10-hydroxynortriptyline maar de meeste van de metabolieten zijn geconjugeerd.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{½ß}$) van nortriptyline na perorale toediening is ongeveer 26 uur (25,5±7,9 uur; range 16-38 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is 30,6±6,9 l/uur; range 18,6-39,6 l/uur.

De excretie verloopt voornamelijk via de urine. De renale eliminatie van onveranderd nortriptyline is onbeduidend (ongeveer 2 %).

In zogende moeders wordt nortriptyline in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De verhouding melkconcentratie/plasmaconcentratie in vrouwen is 1:2. De geschatte dagelijkse blootstelling van het kind komt gemiddeld overeen met 2% van de aan het moedergewicht gerelateerde dosis nortriptyline (in mg/kg).

Steady state plasmaniveaus van nortriptyline worden voor de meeste patiënten binnen een week bereikt.

Oudere patiënten
In oudere patiënten zijn langere halfwaardetijden en afgenomen orale klaringen (Cl_o) waarden door een verminderd metabolismesnelheid aangetoond.

Verminderde leverfunctie
Leveraandoeningen met een zekere mate van ernst kunnen de hepatische extractie verminderen waardoor hogere plasmaniveaus ontstaan.

Verminderde nierfunctie
Nierfalen heeft geen invloed op de kinetiek.

Polymorfisme
Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme (CYP2D6).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
De therapeutische plasmaconcentratie bij endogene depressie is 50-140 ng/ml (~ 190-530 nmol/l). Niveaus boven de 170-200 ng/ml worden geassocieerd met een toegenomen risico op verstoring van de hartgeleiding in teremen van een verlengd QRS-complex of een AV-blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tricyclische antidepressiva als nortriptyline kunnen in proefdieren teratogeniteit veroorzaken, waaronder schedelafwijkingen en encefalocele.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: maiszetmeel, lactosemonohydraat, copovidone, glycerol (85%) (E422), microkristallijn cellulose (E460), talk (E553B), magnesiumstearaat (E470b)
Coating: hypromellose 5 (E464), macrogol 6000
Kleur: titaandoxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nortrilen 10 mg, tabletten à 10 mg in hoge dichtheid polyetheen tablettencontainers met 100 en 500 stuks en in PVC/PVDC/Aluminium doordrukstrips EAG (56 stuks).
Nortrilen 25 mg, tabletten à 25 mg in hoge dichtheid polyetheen tablettencontainers met 100 en 500 stuks en in PVC/PVDC/Aluminium doordrukstrips EAG (56 stuks).
Nortrilen 50 mg, tabletten à 50 mg in hoge dichtheid polyetheen tablettencontainers met 100 en 500 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Tel: 020 - 6971901

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nortrilen 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 03285
Nortrilen 25 mg filmomhulde tabletten: RVG 03286
Nortrilen 50 mg filmomhulde tabletten: RVG 11407

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Nortrilen 10 mg en 25 mg: 26 november 1964
Nortrilen 50 mg: 14 mei 1987

Datum van laatste verlenging:
Nortrilen 10 mg en 25 mg: 26 november 2014
Nortrilen 50 mg: 14 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 2, 3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 en 4.9: 27 maart 2020